

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

11 N° de publication :

(A n'utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction).

2.190.426

21 N° d'enregistrement national :

(A utiliser pour les paiements d'annuités,  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

72.23119

# DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1<sup>re</sup> PUBLICATION

22 Date de dépôt ..... 27 juin 1972, à 13 h 55 mn.  
41 Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 5 du 1-2-1974.

51 Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00/C 07 d 85/00.

71 Déposant : Société dite : FERLUX-CHIMIE S.A., résidant en France.

73 Titulaire : *Idem* 71

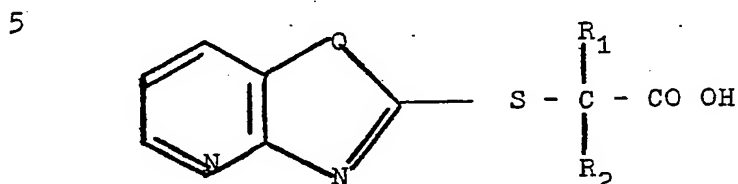
74 Mandataire : Cabinet Guerbilsky, 38, avenue Hoche, 75008 Paris.

54 Nouveaux dérivés thio-2 oxazolo(4,5-b) pyridiniques.

72 Invention de :

33 32 31 Priorité conventionnelle :

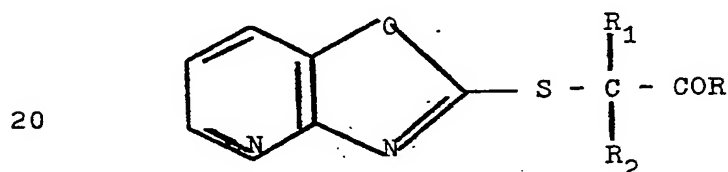
La présente invention a pour objet de nouveaux composés organiques qui sont constitués par des dérivés thio-2 oxazolo(4,5-b)pyridiniques, et plus précisément par les acides pyrido-(2,3-d)oxazolyl-2 thioalkylcarboxyliques de formule générale :



10 où  $R_1$  et  $R_2$  sont des atomes d'hydrogène ou des radicaux alkyle inférieur, par leurs sels d'addition avec des bases organiques ou par leurs dérivés esters ou amides.

$R_1$  et  $R_2$  sont notamment, soit tous deux des atomes d'hydrogène, soit tous deux des radicaux méthyle.

15 Des composés préférés selon l'invention répondent à la formule :



dans laquelle R représente :

- 25
- soit un radical hydroxyle,
  - soit un groupe  $\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \\ \text{OH, NH} \\ \diagdown \\ \text{R}_4 \end{array}$

30 où  $R_3$  et/ou  $R_4$  représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, arylalkyle, hétérocycloalkylalkyle tel que pyridylalkyle, ou s'unissent en un hétérocycle azoté, pouvant comporter un autre hétéro-atome, tel que celui de la pipérazine ou de la morpholine,

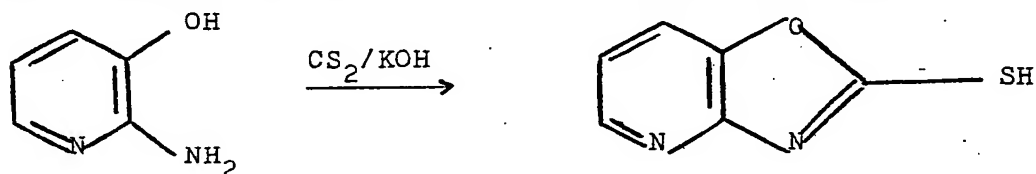
35 - soit un radical  $\text{OR}'$  dans lequel  $\text{R}'$  représente un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, aryle éventuellement substitué en position ortho, méta et/ou para, notamment par un ou plusieurs atomes d'halogènes ou groupes nitro, ou arylalkyle,

- soit un reste amino  $\begin{array}{c} \text{R}'' \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}'' \end{array}$

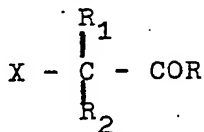
où R" et/ou R"' représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle éventuellement substitué en ortho, méta et/ou para, notamment par un ou plusieurs atomes d'halogènes ou radicaux trifluorométhyle, ou un reste amines ou s'unissent en un hétérocycle azoté tel que pipéridyle, pyrrolidinyle ou morpholinyle.

Les composés selon l'invention sont des produits utiles du point de vue pharmacologique du fait qu'ils possèdent de remarquables propriétés analgésiques, hypotensives et cholérétiques.

On peut préparer ces composés en faisant réagir un acide  $\alpha$ -halogène ou un ester ou un amide d'un tel acide sur la mercapto-2 oxazolo-(4,5-b)pyridine, préparée elle-même par action du sulfure de carbone sur l'hydroxy-3 amino-2 pyridine, en milieu alcalin, notamment de potasse selon le schéma réactionnel :



Pour obtenir les composés acides, sels, esters ou amides présentant la formule donnée ci-dessus, on fait réagir sur le dérivé intermédiaire ainsi préparé, un acide, ester ou amide de formule:

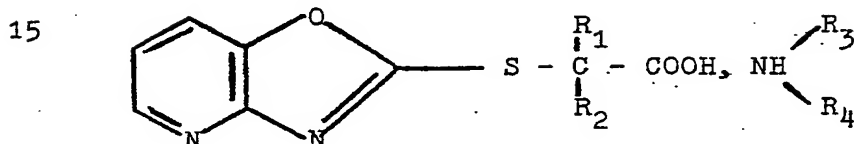
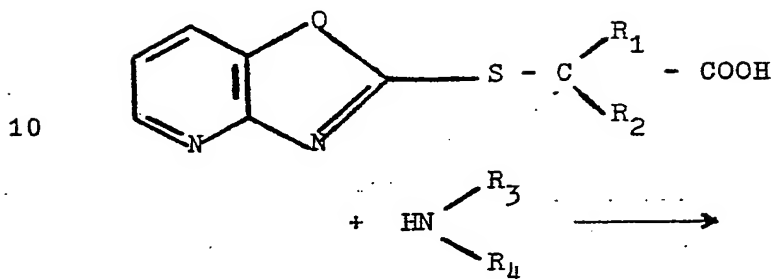
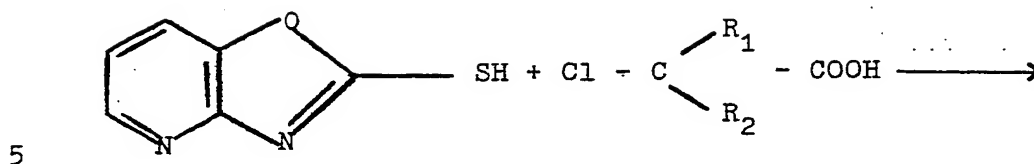


X étant un halogène et R, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ayant la signification déjà mentionnée, avec de préférence X = Cl si R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tous deux l'hydrogène et X = Br si R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tous deux des radicaux méthyle.

La réaction est avantageusement effectuée en présence de carbonate de potassium dans un solvant tel que le diméthylformamide ou le dioxanne.

Le procédé selon l'invention comporte trois modes de mise en oeuvre principaux :

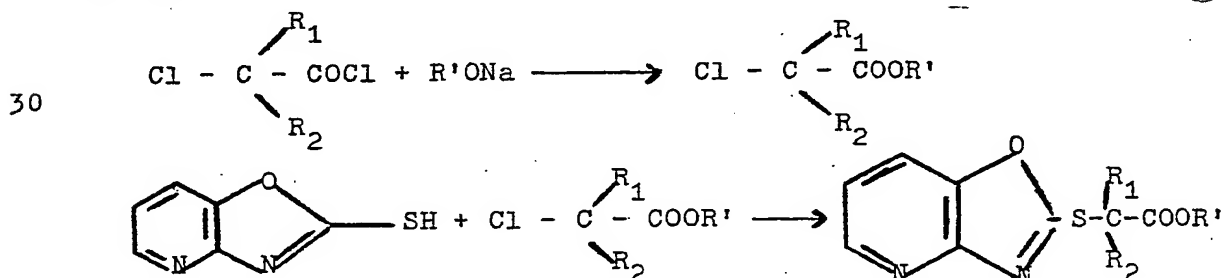
1 - L'action d'un acide monochloracétique puis d'une base organique appropriée sur la mercapto-2 oxazolo-(4,5-b)pyridine permet d'obtenir l'acide pyrido-(2,3-d)oxazolyl-2 thioalkylcarboxylique et ses sels d'addition avec des bases organiques, suivant les réactions :



$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  ayant la signification déjà mentionnée.

20 Des réactions analogues peuvent être obtenues en utilisant l'acide  $\alpha$ -bromoisobutyrique.

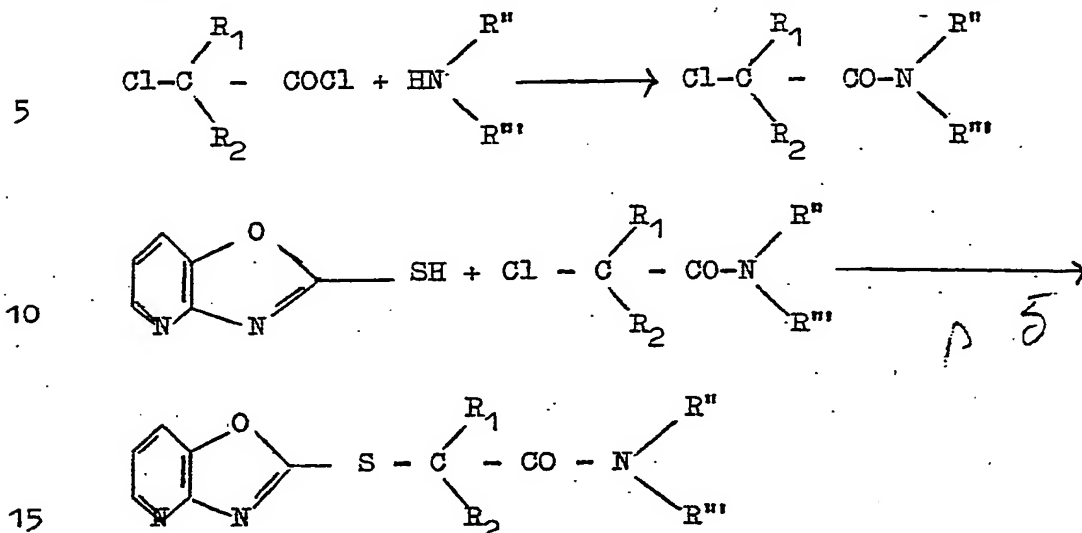
2 - L'action d'un monochloracétate sur la mercapto-2 oxazolo(4,5-b)pyridine permet d'obtenir les esters de l'acide pyrido-(2,3-d) oxazoly-2 thioalkylcarboxylique, les monochloracétates étant  
 25 obtenus dans un premier temps, par réaction d'un ester sodique sur le chlorure de chloracétyle. Le schéma réactionnel est le suivant :



35  $\text{R}_1, \text{R}_2$  et  $\text{R}'$  ayant la signification déjà mentionnée.

3 - L'action d'un chloracétamide sur la mercapto-2 oxazolo(4,5-b)pyridine permet d'obtenir les amides de l'acide pyrido(2,3-d) oxazoly-2 thioalkylcarboxylique, les chloracétamides

étant obtenus dans un premier temps par action d'une amine sur le chlorure de chloracétyle, selon le schéma réactionnel :



$\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}''$  et  $\text{R}'''$  ayant la signification déjà mentionnée.

L'invention est décrite ci-dessous d'une manière plus détaillée à l'aide de quelques exemples de réalisation qui ne sont  
20 donnés qu'à titre purement explicatif, nullement limitatif.

#### Mercapto-2 oxazolo (4,5-b) pyridine

Dans un réacteur placé sous une hotte bien ventilée muni d'un agitateur et d'un réfrigérant descendant, on charge 185 g (3,3 moles) de potasse, 450 ml d'eau, 2000 ml d'alcool à 95°,  
25 273 g (3,6 moles) de sulfure de carbone et 330 g (3 moles) d'hydroxy-3 amino-2 pyridine. On porte à reflux 5 heures. On filtre à chaud la solution pour éliminer les insolubles et neutraliser par de l'acide chlorhydrique concentré (pH = 1) et on ajoute 6 000 ml d'eau. On laisse refroidir et on filtre. On lave plu-  
30 sieurs fois à l'eau, puis on sèche à l'étuve jusqu'à poids constant. On recristallise dans l'alcool à 95°.

Ce composé est un produit intermédiaire dans la préparation des dérivés de l'invention décrite ci-dessous.

#### EXEMPLE 1

35 Acide pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 thioacétique  
(voir tableau I, composé n° 1)

Dans un réacteur de 500 ml muni d'un agitateur et d'un réfrigérant descendant, on introduit successivement 30,4 g (0,2

- mole) de mercapto-2 oxazolo -(4,5-b) pyridine (ou M.O.P), 27,6 g (0,2 mole) de carbonate de potassium anhydre, 18,9 g (0,2 mole) d'acide monochloracétique et 300 ml de dioxanne anhydre. On chauffe sous forte agitation au bain d'huile à 120°C pendant 2 heures.
- 5 On laisse refroidir. On filtre, on lave plusieurs fois avec du dioxanne. On solubilise le précipité dans l'eau, puis on acidifie avec HCl 10 % jusqu'à un pH voisin de 1. On filtre, on lave à l'eau et on sèche à l'étuve.

#### EXEMPLE II

- 10 Pyrido-(2,3-d) oxazolyl-2 thiométhylcarboxylate de diéthylamine  
(composé n° 3, tableau I)

On solubilise 10,5g(0,05 mole) d'acide pyrido-(2,3-d) oxazolyl-2 thioacétique (exemple 1) à chaud dans 300 ml d'acétone anhydre. On traite la solution chaude au noir de carbone ("Carbon  
15 black") puis, on ajoute au filtrat 3,65 g (0,05 mole) de diéthylamine. On porte à reflux pendant 5 minutes. On laisse cristalliser à température ambiante. On filtre le précipité obtenu et on le lave à l'acétone. On sèche à l'étuve.

Selon le même procédé opératoire, on obtient les dérivés  
20 suivants dont les caractéristiques physiques sont données dans le tableau I:

- a) Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 thiométhyl carboxylate d'isopropylamine (composé n° 4, tableau I)  
En utilisant l'isopropylamine en remplacement de la  
25 diéthylamine
- b) Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 thiométhyl carboxylate de diisopropylamine (composé n° 6, tableau I)  
En utilisant la diisopropylamine
- c) Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2-thiométhyl carboxylate de  
30 N-isopropylcyclohexylamine (composé n° 8, tableau I)  
En utilisant la N-isopropylcyclohexylamine
- d) Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 thiométhyl carboxylate de  
N-méthyl pipérazine (composé n° 10, tableau I)  
En utilisant la N-méthyl pipérazine que l'on rajoute goutte  
à goutte
- 35 e) Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 thiométhyl carboxylate de  
benzylamine (composé n° 11, tableau I)  
En utilisant la benzylamine



EXEMPLE III

Acide pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 thioisopropylcarboxylique  
(composé n° 2, tableau I)

Dans un réacteur de 500 ml, muni d'un agitateur et d'un  
5 réfrigérant descendant, on introduit successivement 15,2 g (0,1  
mole) de mercapto-2 oxazolo-(4,5 b) pyridine, 13,8 g de carbonate  
de potassium anhydre et finement pulvérisé, 16,7 g (0,1 mole)  
d'acide  $\alpha$ -bromo isobutyrique et 150 ml d'acétone anhydre. On  
chauffe au bain d'huile, sous forte agitation à reflux pendant 2  
10 heures. On laisse refroidir, on filtre le précipité, on le solu-  
bilise dans l'eau et on acidifie à pH voisin de 1. On filtre le  
précipité obtenu, on le lave à l'eau. On sèche à l'étuve.

EXEMPLE IV

Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 thio isopropyl carboxylate d'isopro-  
15 pylamine (composé n° 5, tableau I)

On solubilise 11,9 g (0,05 mole) d'acide pyrido -(2,3-d)  
oxazolyl-2 thio isopropyl carboxylique (exemple III) dans 250 ml  
d'acétone anhydre. On ajoute 3 g (0,05 mole) d'isopropylamine. On  
laisse une nuit au congélateur, on filtre le précipité formé, on  
20 le lave à l'acétone, on sèche à l'étuve.

En opérant selon ces conditions générales, on obtient les  
composés typiques suivants dont les caractéristiques physiques  
sont données dans le tableau I:

a) Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 thioisopropylcarboxylate de  
25 diisopropylamine (composé n° 7, tableau I)

En utilisant la diisopropylamine. On facilite la cristalli-  
sation par addition d'éther.

b) Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 thioisopropylcarboxylate de  
N-isopropylcyclohexylamine (composé n° 9, tableau I)

30 En utilisant la N-isopropylcyclohexylamine. On facilite la  
cristallisation par addition d'éther.

c) Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 thioisopropylcarboxylate de  
benzylamine (composé n° 12, tableau I)

En utilisant la benzylamine

35 d) Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 thioisopropylcarboxylate de  
3-picolylamine (composé n° 13, tableau I)

En utilisant la 3-picolylamine

e) Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 thioisopropylcarboxylate de morpholine (composé n° 14, tableau I)

En utilisant la morpholine

EXEMPLE V

5 Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 thioacétate d'éthyle  
(composé n° 15, tableau I)

Dans un réacteur de 250 ml muni d'un agitateur et d'un réfrigérant descendant, on introduit successivement 15,2 g (0,1 mole) de mercapto-2 oxazolo -(4,5 b) pyridine, 6,9 g (0,05 mole)  
10 de carbonate de potassium anhydre, 12,25 g (0,1 mole) de monochloracétate d'éthyle et 150 ml de diméthyl formamide anhydre. On chauffe à reflux une heure au bain d'huile. On laisse refroidir, on filtre. On concentre sous vide le filtrat. On verse l'huile obtenue sur un mélange eau-glace. On obtient un produit cristallisé  
15 lisé que l'on recueille par filtration sur verre fritté. On sèche au dessiccateur.

a) On prépare selon le même mode opératoire le pyrido (2,3-d) oxazolyl-2 thioacétate de parafluorophényle (composé n° 17, tableau I) par action du chloroacétate de parafluorophényle.

20 Le chloroacétate de parafluorophényle est préparé selon le schéma suivant : dans un réacteur de 500 ml muni d'un agitateur et d'un thermomètre plongeant, on charge 26,8 g (0,2 mole) de parafluorophénate de sodium en suspension dans 250 ml de dichloroéthane anhydre. On introduit à l'aide d'une ampoule à brome un  
25 mélange de 22,6 g (0,2 mole) de chlorure de chloracétyle dans 50 ml de dichloroéthane. On chauffe le mélange réactionnel pendant 2 heures à reflux. On élimine le solvant sous vide. On distille le résidu sous pression réduite.

On obtient de la même façon les composés suivants dont les  
30 caractéristiques physiques sont données dans le tableau I:

b) Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 thioacétate de benzyle  
(composé n° 18, tableau I)

Par action du chloroacétate de benzyle, lui-même préparé selon le procédé décrit dans le a) de l'exemple V. On utilise  
35 comme solvant du dioxanne au lieu du diméthylformamide.

c) Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 thioacétate de cyclohexyle,  
(composé n° 19, tableau I)

Par action du chloracétate de cyclohexyle, lui-même préparé selon le procédé décrit dans le a) de l'exemple V.

d) Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 thioacétate d'allyle  
(composé n° 30, tableau I)

5 En utilisant le chloracétate d'allyle préparé selon le procédé décrit dans le a) de l'exemple V.

e) Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 thioacétate de propargyle  
(composé n° 31, tableau I)

10 En utilisant le chloracétate de propargyle préparé selon le procédé décrit dans le a) de l'exemple V.

f) Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 thioacétate de méthylpyridyle-3'  
(composé n° 32, tableau I)

En utilisant le chloracétate de méthylpyridyle-3' préparé selon le procédé décrit dans le a) de l'exemple V.

15 g) Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 thioacétate de p.nitrophényle  
(composé n° 33, tableau I)

En utilisant le chloracétate de p.nitrophényle préparé selon le procédé décrit dans le a) de l'exemple V.

#### EXEMPLE VI

20 Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 thioisopropyl carboxylate d'éthyle  
(composé n° 16, tableau I)

Dans un réacteur de 250 ml muni d'un agitateur et d'un réfrigérant descendant, on introduit successivement 15,2 g (0,1 mole) de mercapto-2 oxazolo (4,5-b) pyridine, 6,9 g (0,05 mole de carbonate de potassium, 19,5 g (0,1 mole) d' $\alpha$ -bromoisobutyrate d'éthyle et 150 ml de diméthylformamide anhydre. On chauffe au bain d'huile à 160°C pendant 2 heures avec agitation. On filtre à froid le précipité obtenu. On concentre le filtrat sous vide. On verse le résidu huileux dans l'eau. On extrait la phase organique à l'éther, on la sèche sur sulfate de soude anhydre. On concentre l'éther sous vide. On met à cristalliser au congélateur.

#### EXEMPLE VII

Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 thioacétamide  
(composé n° 20, tableau I)

35 Dans un réacteur de 250 ml, muni d'un réfrigérant descendant et d'un agitateur, on place 15,2 g (0,1 mole) de mercapto-2 oxazolo (4,5-b) pyridine, 6,9 g (0,05 mole) de carbonate de potassium anhydre, 9,35 g (0,1 mole) de chloracétamide et 150 ml

de diméthyl formamide anhydre. On chauffe à 140°C au bain d'huile pendant 2 heures. On filtre à froid. On concentre sous vide. On traite le résidu pâteux à chaud par 300 ml d'eau avec du noir de carbone ("Carbon black"). On filtre. On laisse cristalliser à température ambiante.

Les composés suivants sont préparés selon une méthode identique :

- a) Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 (N,N-diméthyl thioacétamide)  
(Composé n° 21 - Tableau I)  
En utilisant la N,N-diméthylchloroacétamide
- 10 b) Pyrido -(2,3 d) oxazolyl-2 (N,N-diéthylthioacétamide)  
(composé n° 22, tableau I)  
En utilisant la N,N-diéthylchloroacétamide. Le résidu pâteux est versé sur un mélange (50/50) eau-alcool.
- c) Pyrido -(2,3 d) oxazolyl-2 N-isopropylthioacétamide  
15 (composé n° 23, tableau I)  
En utilisant la N-isopropylchloroacétamide
- d) Pyrido -(2,3 d) oxazolyl-2 thioacéthydrazide  
(composé n° 34, tableau I)  
En utilisant le chloracéthydrazide.

20

#### EXEMPLE VIII

Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 N-phényl thioacétamide  
(composé n° 24, tableau I)

La N-phényl chloroacétamide est préparée selon le schéma suivant : dans un réacteur de 500 ml muni d'un réfrigérant et d'un agitateur, on place 37,2 g (0,4 mole) d'aniline fraîchement distillée en solution dans 250 ml de dichloroéthane anhydre. On ajoute avec une ampoule à brome, en refroidissant au bain thermostaté réglé sur -20°C, une solution de 22,6g(0,2 mole) de chlorure de chloracétyle dans 50 ml de dichloroéthane (pendant l'addition, la température du mélange réactionnel est maintenue entre 0 et -5°C). L'addition terminée, on laisse agiter 15 mn à température ambiante, puis on filtre le précipité de chlorhydrate d'aniline et on concentre le filtrat à sec sous vide. Le solide obtenu est utilisé sans autre purification pour la suite des opérations, selon la méthode décrite dans l'exemple VII.

De la même façon, on prépare les chloroacétamides N-substituées suivantes :

- .N-o-chloro phénylchloroacétamide
- .N-m-trifluorométhyl phénylchloroacétamide
- .N-morpholino chloroacétamide
- .N-pyrrolidino chloroacétamide
- 5 .N-pipéridino chloroacétamide

A partir de ces composés, on obtient les composés décrits ci-dessous selon le procédé utilisé dans l'exemple VII :

- a) Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 (N-ortho-chloro phényl) thio-acétamide (composé n° 25, tableau I)
- 10 b) Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 (N-m-trifluorométhyl) phényle thioacétamide (composé n° 26, tableau I)
- c) Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 N-morpholino thio acétamide (composé n° 27, tableau I)
- d) Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 N-pyrrolidino thio acétamide (composé n° 28, tableau I)
- 15 e) Pyrido -(2,3-d) oxazolyl-2 N-pipéridino thio acétamide (composé n° 29, tableau I)

TABLEAU I

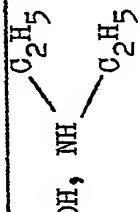
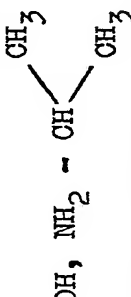
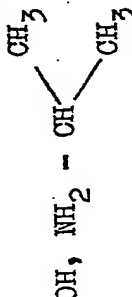

Prod. N°	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	T° C	Analyse élémentaire					
					Calculé			Trouvé		
					C%	H%	N%	C%	H%	N%
1	OH	H	H	158	45,70	2,89	13,33	45,55	2,80	13,45
2	OH	CH <sub>3</sub>	OH <sub>3</sub>	150	50,40	4,25	11,75	50,19	4,28	11,84
3	OH, NH 	H	H	105	50,90	6,06	14,85	51,19	6,35	14,37
4	OH, NH <sub>2</sub> - 	H	H	134	49,10	5,63	15,61	48,88	5,72	15,19
5	OH, NH <sub>2</sub> - 	OH <sub>3</sub>	OH <sub>3</sub>	140	52,50	6,46	14,13	52,59	6,28	14,22
6	OH, NH - 	H	H	130	58,10	7,19	11,96	58,07	7,31	11,45

TABLEAU I (suite)

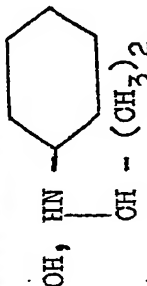
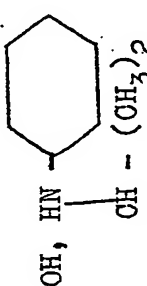
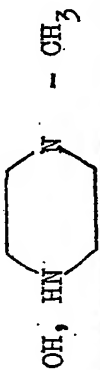
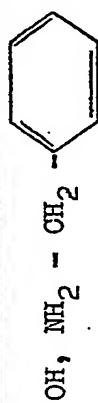
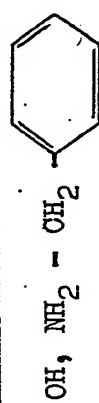
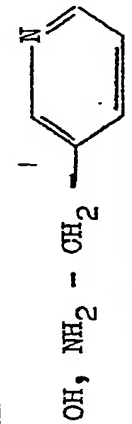
Prod.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	T° C	Analyse élémentaire					
					Calculé			Trouvé		
					C%	H%	N%	C%	H%	N%
7	OH, NH - [CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	128	56,65	7,45	12,40	56,64	7,27	12,18
8		H	H	130	58,10	7,19	11,96	58,07	7,31	11,45
9		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	160	60,20	7,73	11,08	60,47	7,84	10,96
10		H	H	125	50,30	5,86	18,07	50,36	5,87	18,42
11		H	H	140	56,80	4,78	13,25	56,32	4,52	13,32
12		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	135	59,10	5,56	12,17	58,73	5,79	12,00
13		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	140	55,50	5,26	16,18	55,32	5,21	16,26

TABLEAU I (suite)

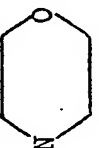


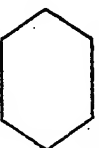
Prod.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	F°C	Analyse élémentaire					
					Calculé			Trouvé		
					C%	H%	N%	C%	H%	N%
14	OH, HN 	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	145	51,70	5,90	12,92	51,49	5,92	12,80
15	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	30	50,45	4,24	11,76	50,92	4,46	11,11
16	-O C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	54,15	5,31	10,53	54,38	5,44	10,11
17	- O - 	H	H	108	55,30	2,99	9,21	55,33	2,96	9,36
18	- O - CH <sub>2</sub> - 	H	H	91	59,98	4,02	9,32	60,08	4,26	9,24
19	- O - 	H	H	45	57,54	5,51	9,58	56,98	5,46	9,90
20	- NH <sub>2</sub>	H	H	174	45,90	3,38	20,10	45,96	3,28	20,20
21	- N - (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	150	50,65	4,69	17,72	50,63	4,46	18,06



TABLEAU I (suite)


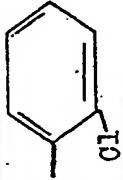
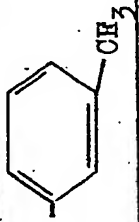
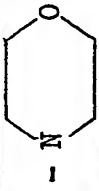



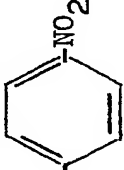
Prod.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	F°C	Analyse élémentaire					
					Calculé			Trouvé		
					C%	H%	N%	C%	H%	N%
22	- N - (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	106	54,30	5,72	15,85	54,74	5,78	15,63
23	-NH - CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	117	52,55	5,23	16,72	52,61	5,26	16,77
24	- NH - 	H	H	148	58,95	3,89	14,73	59,08	4,25	14,60
25	- NH - 	H	H	172	52,60	3,16	13,15	52,66	3,10	13,23
26	- NH - 	H	H	176	50,70	2,85	11,83	51,31	2,89	11,98
27	- N - 	H	H	174	51,60	4,71	15,06	51,85	4,64	14,95
28	- N - 	H	H	134	54,75	5,00	15,97	55,39	5,14	15,62
29	- N - 	H	H	182	56,30	5,47	15,15	56,23	5,38	15,19

TABLEAU I (suite)

Prod.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	F°C.	Analyse élémentaire					
					Calculé			Trouvé		
					C %	H %	N %	O %	H %	N %
30	$-O-CH_2-CH=CH_2$	H	H	48	52,79	4,03	11,19	52,66	4,24	11,29
31	$-O-CH_2-O=CH$	H	H	81	53,22	3,25	11,28	52,85	3,19	11,23
32	$-O-CH_2-$ 	H	H	84	55,80	3,68	13,95	55,87	3,70	13,98
33	$-O-$ 	H	H	156	50,75	2,74	12,68	50,50	2,58	12,53
34	$-NH-NH_2$	H	H	229	42,85	3,60	24,99	43,23	3,50	24,63

EXEMPLE IXActivité analgésique

Cette activité a été mise en évidence par le test de Siegmund.

- 5 Référence : SIEGMUND E.A. ; CADMUS R.A.; GOLU

A method for evaluating both non narcotic and narcotic analgesies - Pro. Soc. Exp. Biol., 1957, b, 95, 729-731

Principe :

- 10 L'injection d'un agent irritant, la phénylbenzoquinone (en solution à 0,02 %), dans le péritoine de la souris, détermine des mouvements d'étirements ou de torsion (Writing Syndrom) dont la fréquence est diminuée par l'administration préventive d'analgésique.
- 15 Les substances sont données par voie orale 30 minutes avant l'injection d'agent irritant. On compte le nombre d'étirements entre la 5ème et la 10-ème minute après l'injection de phénylbenzoquinone. On calcule le pourcentage d'animaux protégés. Une souris est considérée comme protégée si elle effectue moins de
- 20 5 étirements en 5 minutes.

Résultats :

	Produit	Toxicité DL 50	Dose adminis-	Pourcentage de pro-
	n°	souris mg/kg	trée mg/kg	tection par rapport
		per os	per os	aux témoins
25	4	> 1200	300	60
	23	> 1200	100	20
30			300	80

Ces produits, qui ont une très faible toxicité, possèdent, à doses suffisantes, une remarquable activité analgésique.

EXEMPLE XActivité hypotensive

- 35 Cette activité a été recherchée :

a) sur le rat anesthésié à l'éthyluréthane

On injecte le produit à tester dans la veine jugulaire, La pression est enregistrée à l'aide d'un capteur de pression,

type P. 1000, sur un polygraphe..

Résultats :

5	Produit	Toxicité DL 50	Dose administrée	Hypotension
	n°	souris mg/kg p.os	mg/kg	
10	6	> 1200	200 voie I.D. 30 " I.V.	légère nette, de longue durée
	8	600	10 voie I.V.	légère, de longue durée
25	21	1000	30 voie I.D.	très nette, longue durée

b) sur le chien anesthésié au chloralose

15 On injecte le produit à tester dans la veine saphène et on enregistre la pression artérielle fémorale

20	Produit	Toxicité DL 50	Dose administrée	Hypotension
	n°	sour. mg/kg p.os	I.V. mg/kg	
25	6	> 1200	20	très nette
	7	> 1200	10 20	très nette remarquable, longue durée, action anti- hypotensive
30				

EXEMPLE XI

Activité cholérétique

30 Cette activité a été recherchée par la méthode de la fistule biliaire.

On utilise des rats d'un poids moyen de 300 g soumis au jeûne hydrique depuis 18 heures, anesthésiés au carbamate d'éthyle en solution à 10 % à raison de 1,12 g/kg.

35 Après cathétérisme du canal cholédoque, le débit biliaire est noté tous les 1/4 d'heure, 1 heure avant (détermination de la cholérèse de base) et 2 heures après administration du produit.

Les produits sont administrés par voie orale.

On évalue l'augmentation du débit par rapport à la chlérèse de base.

Résultats :

5		Produit	Toxicité DL 50	Dose adminis-	Voie	Activité
		n°	souris mg/kg p.os	trée		
		2	> 1200	200	Per os	nette
10		16	> 1200	200	I.D.	nette
		17	> 1200	200	I.D.	nette
		20	1000	100	I.D.	remarquable
		23	> 1200	100	per os	remarquable

- 15 Ces produits, qui ont une très faible toxicité, possèdent, à des doses suffisantes, une remarquable activité cholérétique.

EXEMPLE XII

Forme pharmaceutique : comprimés

- On peut utiliser en thérapeutique humaine des comprimés présentant  
20 avantageusement la composition suivante :

Pour 1 comprimé :

- Composé n° 23 ..... 0,100 g
- Kieselguhr ..... 0,100 g
- Sucre ..... 0,040 g
- 25 - Talc ..... 0,015 g
- Amidon ..... 0,015 g
- Stéarate de magnésium ..... 0,015 g

Les doses moyennes sont de 1 à 4 comprimés par jour.

EXEMPLE XIII

- 30 Forme pharmaceutique : gélules

On peut utiliser en thérapeutique humaine des gélules présentant  
avantageusement la composition suivante :

Pour une gélule :

- Composé n° 23 ..... 0,200 g

- 35 Les doses sont de 2 à 3 gélules par jour.

EXEMPLE XIV

Forme pharmaceutique : suppositoires

On peut utiliser en thérapeutique humaine, par voie rectale, des

suppositoires présentant avantageusement la composition suivante :

Pour 1 suppositoire :

- Composé n° 23 ..... 0,100 g
- Excipient q.s.p. .... 3 g

5 Un suppositoire le soir au coucher, un 2ème éventuellement le matin.

EXEMPLE XV

Forme pharmaceutique : soluté injectable

On peut utiliser en thérapeutique humaine un soluté injectable  
10 présentant avantageusement la composition suivante :

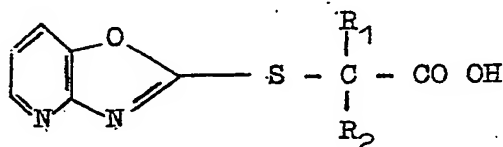
- Composé n° 6 ..... 5 mg
- Eau pour préparations injectables q.s.p..... 1 ml

En injections I.A, I.M., I.V.

Bien entendu, l'invention n'est pas limitée aux exemples dé-  
15 crits. Elle est susceptible de nombreuses variantes, accessibles à l'homme de l'art, suivant les applications envisagées et sans qu'on s'écarte pour cela de l'esprit de l'invention.

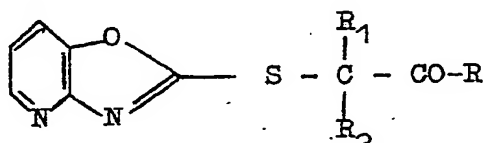
# REVENDECATIONS

1. Nouveaux composés organiques, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les acides pyrido-(2,3-d) oxazolyl-2 thioalkylcarboxyliques de formule générale :



où  $R_1$  et  $R_2$  sont des atomes d'hydrogène ou des radicaux alkyle inférieurs, par leurs sels d'addition avec des bases organiques ou par leurs dérivés esters ou amides.

2. Nouveaux composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils présentent la formule :



dans laquelle R représente :

- soit un radical hydroxyle,

- soit un groupe  $\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \text{OH, NH} \\ \text{R}_4 \end{array}$

où  $R_3$  et/ou  $R_4$  représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, arylalkyle, hétérocycloalkylalkyle, tel que pyridylalkyle, ou s'unissent en un hétérocycle azoté, pouvant comporter un autre hétéro-atome, tel que celui de la pipérazine ou de la morpholine.

- soit un radical  $\text{OR}'$  dans lequel  $R'$  représente un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, aryle éventuellement substitué en position ortho, méta et/ou para, notamment par un ou plusieurs atomes d'halogènes ou groupes nitro, ou arylalkyle,

- soit un reste amino  $\begin{array}{c} \text{R}'' \\ \text{N} \\ \text{R}''' \end{array}$

où  $R''$  et/ou  $R'''$  représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle éventuellement substitué en ortho, méta et/ou

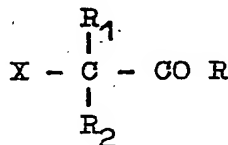
para, notamment par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux trifluorométhyle, ou un reste amines ou s'unissent en un hétéro-cycle azoté tel que pipéridyle, pyrrolidinyle ou morpholinyle.

3. Nouveaux composés selon la revendication 1 ou 2, caracté-  
5 risés en ce que  $R_1$  et  $R_2$  sont soit tous deux des atomes d'hydro-  
gène, soit tous deux des radicaux méthyle.

4. Procédé de préparation des composés selon l'une quelcon-  
que des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'on fait réa-  
gir un acide  $\alpha$ -halogène ou un ester ou un amide d'un tel acide  
10 sur la mercapto-2 oxazolo-(4,5-b) pyridine..

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que  
la mercapto-2 oxazolo-(4,5-b) pyridine est préparée par action  
du sulfure de carbone sur l'hydroxy-3 amino-2 pyridine, en mili  
alcalin.

15 6. Procédé selon la revendication 4 ou 5, caractérisé en ce  
que ledit acide, ester ou amide présente la formule



20

X étant un halogène et R,  $R_1$  et  $R_2$  ayant la signification ci-  
dessus.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que  
l'on utilise un acide tel que l'acide mono-chloracétique ou l'a-  
25 cide  $\alpha$ -bromoisobutyrique et en ce que l'on fait ensuite réagir  
le produit obtenu avec une amine  $R_3 - NH - R_4$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ayant la  
signification déjà mentionnée.

8. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que  
l'on utilise un ester ou un amide préparé par réaction d'un es-  
30 ter sodique  $R'ONa$  ou d'une amine  $R'' - NH - R'''$  respectivement, sur  
un chlorure de chloracétyle  $Cl - C \begin{array}{l} R_1 \\ R_2 \end{array} - CoCl$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$   
ayant les significations déjà mentionnées.

9. Nouveaux médicaments à activité analgésique, hypotensive  
et/ou cholérétique, caractérisés en ce qu'ils renferment comme  
35 substance active au moins un composé selon l'une quelconque des  
revendications 1 à 3.



10. Médicaments selon la révéridication 9, caractérisés en ce qu'ils sont présentés sous la forme de comprimés, gélules, suppositoires ou solutés injectables.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**